



Novák Zoltán dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Gyermekegyógyászati Klinika, Szeged

Serdülőkori asztma kombinációs kezelése

A JELENLEG RENDELKEZÉSRE ÁLLÓ GYÓGYSZEREK MELLETT A KÜLÖNBÖZŐ AJÁNLÁSOKBAN MEGFOGALMAZOTT ASZTMAKEZELÉSI CÉLOK ELÉRHETŐK. SZÁMOS ESETBEN AZONBAN A MEGFELELŐ KONTROLL ELÉRÉSÉHEZ KOMBINÁCIÓS TERÁPIÁT KELL ALKALMAZNUNK. AZ ILYEN KOMBINÁCIÓK KÖZÜL A LEGHATÉKONYABB AZ INHALÁCIÓS KORTIKOSZTEROIDOT ÉS NYÚJTOTT HATÁSÚ B_2 -RECEPTOR-AGONISTÁT TARTALMAZÓ FIX KOMBINÁCIÓ. HA A KÉT SZERT ALKALMAZÓ ESZKÖZBEN A HÖRGŐTÁGÍTÓ KOMPONENS NEMCSAK NYÚJTOTT HATÁSÚ, DE GYORS HATÁSKEZDETŰ IS, SPECIÁLIS KEZELÉSI ELJÁRÁS ALKALMAZHATÓ. ENNEK SORÁN A KOMBINÁCIÓS KÉSZÍTMÉNYT NEMCSAK FENNTARTÓ KEZELÉSRE, HANEM ROHAMOLDÓKÉNT AKUT HÖRGŐSZÜKÜLET OLDÁSÁRA IS HASZNÁLJUK. A FELNÖTT BETEGEK KÖRÉBEN A MÓDSZER IGEN ELTERJEDTEN HASZNÁLT ÉS HATÉKONYSÁGA, VALAMINT BIZTONSÁGOS ADÁSA IGEN SOK VIZSGÁLATBAN ELLENŐRZÖTT ÉS IGAZOLT. A KONCEPCIÓ ALKALMAZÁSA ETTŐL AZ ÉVTŐL SERDÜLŐKORBAN IS LEHETŐVÉ VÁLT, EZÉRT ÁTTEKINTJÜK AZ EZZEL KAPCSOLATOS ISMERETEKET, ILLETVE A SERDÜLŐKORI VIZSGÁLATI ADATOKAT. EZEK ALAPJÁN MEGÁLLAPÍTHATÓ, HOGY A SMART-KEZELÉS SERDÜLŐKORBAN IS IGEN HATÉKONYAN ÉS BIZTONSÁGOSAN ALKALMAZHATÓ.

Az asthma bronchiale a leggyakoribb krónikus megbetegedés gyermekkorban, és előfordulási gyakorisága még mindig folyamatosan növekszik. Ugyanakkor klinikai megjelenése drámai módon megváltozott az inhalációs kortikoszteroidok (ICS) bevezetését követően. A korábban gyakran jelentkező, súlyos asztmás fellángolások lényegesen ritkábbá váltak, kevesebb kórházi felvételre, sürgősségi vizitre van szükség. Kiváló gyógyszerek állnak rendelkezésünkre, így jogos célként tűzhetjük ki, hogy a különböző ajánlásokban megfogalmazott asztmakezelési célokat elérjük.

Asztmakezelés általában

A legújabb, 2017-es Global Initiative for Asthma (GINA) ajánlás világosan megfogalmazza az asztmakezelés céljait, azok elérésének érdekében javasolt lépéseket (1).

Az asztmakezelés hosszú távú céljai az alábbiak.

1. Tüneti kontroll: a tünetek jó kontrollját elérni, és megőrizni a normál fizikai aktivitást.
2. Rizikócsökkentés: minimalizálni a későbbi asztmás fellángolások, a fixált légúti áramlási akadályozottság és a gyógyszer mellékhatások rizikóját.

A célok elérése érdekében partneri viszonyt kell kialakítani a beteg és az egészségügyi személyzet között, amelynek lépései a következők.

1. Megkérdezni a beteget, hogy neki mik a saját céljai az asztmával kapcsolatban.
2. Jó kommunikációs stratégiákat kell kidolgozni.
3. Figyelembe kell venni az aktuális egészségügyi ellátási rendszert, a rendelkezésre álló gyógyszereket, kulturális és személyes preferenciákat és az egészségügyi kultúráltság adott állapotát is.

Megfelelő terápia megválasztása

A gyermekek jelentős hányadában az ICS-kezelés önmagában is elegendő a megfelelő asztmakontroll fenntartására és az asztmás fellángolások megelőzésére. Számos felmérés azonban azt is igazolta, hogy akár a nem megfelelő súlyossági besorolás, a beteg alulkezelése, a nem megfelelő eszközhasználat, vagy a beteg rossz együttműködési készsége, gyengébb compliance, rosszabb adherencia miatt a betegek egy része nem vagy csak részlegesen kontrollált. Amennyiben a kontroll megfelelő eszközhasználat, a provokáló tényezők kerülése ellenére alacsonyabb dózisu ICS monoterápia mellett nem kielégítő, az adag emelését vagy kombinációs terápiát javasolnak a különböző hazai és nemzetközi ajánlások. Mivel az ICS dózis-hatás görbéje egy bizonyos adag felett jelentősen ellaposodik, tehát a dózis emelésével további

hatás nem vagy csak minimális mértékben várható, ugyanakkor a magasabb adag a szisztémás hatások, mellékhatások veszélyét növeli, inkább a kombinációs kezelést preferálják a hazai és nemzetközi gyakorlat szerint. Második kontrollerként leukotriénreceptor-antagonistát (LTRA) vagy nyújtott hatású β_2 -receptor-izgatót (Long Acting Beta-2 Agonist – LABA) használunk. A harmadik lehetőség, a kevésbé hatékony teofillinszármazékok hazánkban háttérbe szorultak, alacsonyabb árak miatt elsősorban a fejlődő, szegényebb országokban terjedtek el a mindennapi gyakorlatban kiegészítő fenntartó terápiaként.

A kezdeti fenntartó kezelés általános szabályait a következőképpen fogalmazza meg a GINA 6–11 éves gyermekek, serdülők és felnőttek számára:

Korán kell elkezdni a kontrolláló kezelést. Akkor várható a legjobb eredmény, ha a kezelést az asztma diagnózisának felállítását követően minél hamarabb elkezdjük.

Alacsony dózisú folyamatos ICS elrendelése szükséges, ha az alábbiak bármelyike fennáll:

- ✦ az asztma tünetei gyakrabban jelentkeznek, mint kétszer havonta;
- ✦ az asztma miatt havi egyszeri alkalomnál gyakrabban felébred a beteg;
- ✦ bármilyen asztmás tünet és olyan faktor együttesen, amely asztmás fellángolás rizikójának tekinthető.

Mérlegelni kell azt, hogy magasabb kezelési lépcsőn indítjuk a kezelést, ha:

- ✦ a legtöbb napon zavaró asztmás tünetek jelentkeznek;
- ✦ az asztma miatt hetente egyszer vagy többször ébred fel a beteg, különös tekintettel arra, ha ezzel együtt olyan faktor is jelen van, amely asztmás fellángolás veszélyét jelenti.

Ha az asztma azonnal exacerbációval kezdődik:

- ✦ adjunk a betegnek szájon keresztül egy rövid ideig tartó szisztémás szteroidlöket, ugyanakkor

kezdjük el a folyamatos kontrolláló kezelést (magas dózisú ICS vagy közepes dózisú ICS/ LABA) majd utána próbálunk visszalépni a terápiás lépcsőn.

Mielőtt elkezdjük a kontrolláló kezelést:

- ✦ erősítsük meg az asztma diagnózisát, és ha lehet, ezt írásban dokumentáljuk;
- ✦ végezzünk légzésfunkciós vizsgálatot, ezt rögzítsük a lehetséges rizikófaktorokkal, a tüneti kontroll kritériumaival együtt;
- ✦ tekintsük és gondoljuk át, hogy vannak-e olyan körülmények, amelyek az adott beteg kezelését egyénileg befolyásolhatják;
- ✦ bizonyosodjunk meg arról, hogy a beteg képes a rendelt inhalációs eszközt megfelelően használni;
- ✦ hívjuk vissza a beteget megfelelő időben ellenőrzésre.

Miután már elkezdjük a fenntartó kezelést:

- ✦ két-három hónap múlva, vagy amikor sürgős körülmény felmerül, ellenőrizzük a klinikai választ;
- ✦ beszéljük meg és javasoljuk a nem gyógyszeres állapotjavító lehetőségeket;
- ✦ ha három hónapon át az asztma jól kontrollált, döntsünk az esetleges terápiás visszalépésről.

Kombinációs kezelés vizsgálata

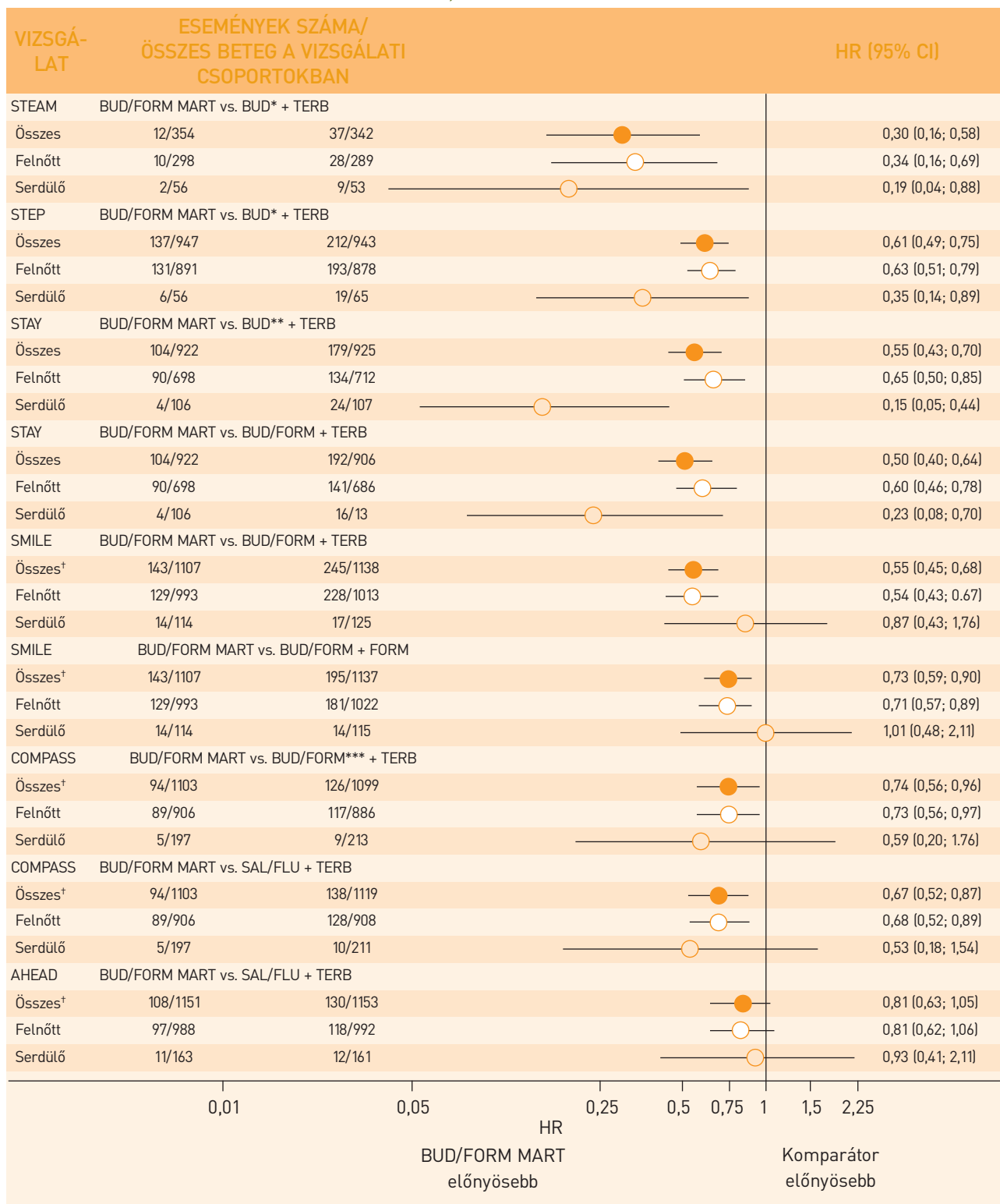
A kombinációs kezelés megjelenése óta számos hatékonysági és biztonságossági vizsgálat történt a különböző lehetőségek, az ICS adagjának emelése, vagy különböző kombinációs kezelések összehasonlítására. Szinte valamennyi összehasonlító vizsgálat szerint az ICS-LABA-terápia a leghatékonyabb. Kiderült az is, hogy a LABA önálló használata fokozhatja az asztmás halálozás kockázatát, adása csak ICS-sel együtt javasolt, így a fix kombinációk terjedtek el a klinikai gyakorlatban. Kezdetben két fix kombinációs készítmény adására volt lehetőség. Az egyik a flutikazon, szalmeterol, a másik a budesonid, formoterol kom-

bináció volt. Ezek mellett kiegészítő, tüneti, rohamoldó gyógyszerként gyors hatású hörgőtágítót használtunk. A két LABA komponens azonban különböző klinikai tulajdonságokkal rendelkeznek. A formoterol nemcsak nyújtott, elhúzó hatású, hanem hörgőtágító hatása a szalbutamolhoz hasonlóan gyorsan kialakul. Ezért felvetődött annak a lehetősége, hogy a formoteroltartalmú kombinációs eszközt fenntartó és rohamoldó gyógyszerként is használjuk. Ezt a kezelési módszert SMART (Symbicort Maintenance and Reliever Therapy) vagy budesonid/formoterol MART, beklometazon/ formoterol MART kezelésnek nevezték el. A fix dózisú fenntartó és különböző hörgőtágító alkalmazás szerinti adásával összehasonlítva igen fontos előnye a SMART terápiának, hogy a tünetek rosszabbodásakor emelt adagban alkalmaz gyulladáscsökkentő ICS-terápiát. Bevezetése óta a leggyakrabban, legnagyobb betegszámon vizsgált kezelési módszernek tekinthető. A GINA ajánlása a 3–5. súlyossági lépcsőben javasolja adását. Függetlenül attól, hogy a klinikai vizsgálatokban 12 éven felüli gyermekek is nagy számban vettek részt, gyermekkorban SMART kezelési lehetőségre a Symbicortot nem törzskönyvezték, így gyermektüdőgyógyászok ilyen formában nem használhatták. 2017-től ez az akadály elhárult előlünk is, így a módszer gyermekkorban is választhatóvá vált. Ez is indokolja, hogy röviden összefoglaljuk a SMART vizsgálatok eredményeit, különös tekintettel a serdülőkorúakkal szerzett adatokra.

A SMART-kezelés

Az egész SMART-koncepciót meg alapozó, igen fontos tanulmány volt *Pauwels és munkatársainak* vizsgálata, amelynek során több, mint 18 000 gyermek és felnőtt esetében hasonlították össze a szükség szerint adott szalbutamol és formoterol hatékonyságát és biztonságosságát. Mindkettő hasonló biztonsággal volt adható, ugyanakkor a

1. ÁBRA: A KLINIKAI VIZSGÁLATOK ÖSSZEFOGLALÓ TÁBLÁZATA. AZ ELSŐ ASZTMÁS FELLÁNGOLÁSIG ELTELT IDŐ AZ AHEAD-VIZSGÁLATON KÍVÜL VALAMENNYI TOVÁBBI KLINIKAI VIZSGÁLATBAN JELENTŐSEN KEDVEZŐBB VOLT A BUDEZONID-FORMOTEROL MART-KEZELÉS SORÁN, MINT BÁRMELYIK EGYÉB CSOPORTBAN (10)



BUD=budezonid; FLU=flutikazon; FORM=formoterol; MART=fenntartó és rohamoldó kezelés; SAL=szalbutamol; TERB=terbinafin

A BUD/FORM MART napi fenntartó adagja (µg): 160/9 (STEAM); 320/9 (STEP); 160/9 (STAY); 320/9 (COMPASS); 640/18/ (AHEAD)

A SAL/FLU napi fenntartó adagja (µg): 100/500 (COMPASS); 100/1000 (AHEAD)

[†]Cox-modell szerinti stratifikáció országonként; *kétszeres budezonid fenntartó adag a BUD/FORM MART protokollban; **négyeszeres budezonid fenntartó adag a BUD/FORM MART protokollban; ***kétszeres budezonid-formoterol fenntartó adag a BUD/FORM MART protokollban

formoterol csoportban jelentősen kevesebb asztmás tünet és fellángolás volt megfigyelhető [2]. A koncepciót erősítette az a régi megfigyelés is, amelyet aztán Partridge vizsgálata igazolt, hogy a betegek régóta több gyógyszert használtak akkor, amikor rosszabbul érezték magukat, és önkényesen csökkentették az adagokat, amikor állapotuk javult [3]. A csaknem negyvenezer beteg bevonásával végzett különböző összehasonlító klinikai vizsgálatok (STEAM, STEP, AHEAD, COSMOS, COMPASS, STAY, SMILE), és a való élet vizsgálatok összefoglalóan igazolták, hogy az asztmás fellángolások jelentkezésének a kezdete, azok száma, gyakorisága a SMART alapján végzett kezelés során jobban csökkent, mint egyéb kezeléskor, függetlenül attól, hogy fix nagyobb dózisu szteroid monoterápiával vagy egyéb fix kombinációval történt-e az összehasonlítás [4–8]. Az első asztmás fellángolásig eltelt idő összehasonlító táblázata látható az 1. ábrán. Azokat a félelmeket, amelyek a rohamoldóként adott kombinációt a nagyobb szteroidterhelés miatt utasították el, többek között Bousquet vizsgálata oszlatta el. Ebben a 2309 beteg bevonásával végzett vizsgálatában a SMART koncepcióval kezelt betegeknél az egyéb fix kombinációval kezettekkel összehasonlítva nemcsak kevesebb asztmás tünetről és asztmás fellángolásról tudott beszámolni, hanem arról is, hogy mindezt kevesebb szteroid bevitelével sikerült elérni [9]. Összefoglalóan a vizsgálatok alapján a SMART kezelésről a következők megállapíthatók:

- ✦ kevesebb az exacerbáció,
- ✦ kisebb a rohamoldóigény,
- ✦ jobb légzésfunkció érhető el,
- ✦ kevesebb szteroidot használunk,
- ✦ a beteg a kihagyott fenntartó ke-

zelés helyett legalább rosszabbodáskor kap ICS-t,

- ✦ a beteg úgy érzi, ő irányítja a kezelést, javítja az együttműködési készségét, adherenciáját,
- ✦ a valaha volt legegyszerűbb kezelési stratégia.

SMART-kezelés serdülőkorban

A 12–17 éves életkori SMART-alkalmazás eredményeiről Bisgaard és munkatársai mutattak be egy poszttert az Európai Tüdőgyógyász Társaság (ERS) múlt évi kongresszusán [10]. Utólagosan elemezték a korábban már említett randomizált, kettős vak vizsgálatok közül azt a hatot, amelyekben megfelelő számú serdülő vett részt. A különböző összehasonlítások a következőképpen alakultak:

- ✦ SMART versus 2-4 különböző dózisu fenntartó ICS (STEAM, STEP, STAY),
- ✦ SMART versus ugyanaz a fenntartó ICS/ LABA (STAY, SMILE)
- ✦ SMART versus magasabb dózisu ICS/LABA (flutikazon, szalmeterol) (AHEAD, COMPASS).

A vizsgálatokban elsősorban az első asztmás fellángolásig (szisztémás szteroidigény és/vagy sürgősségi vizit, kórházi felvétel) eltelt időt, ezek számát, gyakoriságát vizsgálták. Ezenkívül összehasonlították és statisztikailag elemezték a hatékonyság jellemzésére megszokott klinikai tünetek gyakoriságát, a rohamoldóigényt, a légzésfunkciós változásokat. Szintén vizsgálták a biztonságosság jellemzésére a nem várt események előfordulását. A hat vizsgálatban összesen 14 385 beteg vett részt, közülük 1847-en 12–17 évesek voltak. Demográfiai szempontból, az asztma fennállásának időtartama, valamint a vizsgálat előtti kezelések alapján a

vizsgált csoportok jól összehasonlíthatóak voltak. A vizsgálatok eredményei a következők voltak:

- ✦ egy vizsgálat kivételével (AHEAD) valamennyi esetben a SMART szerint kezelt betegeknél az első asztmás fellángolásig eltelt időszak jelentősen hosszabb volt.
 - ✦ SMART mellett ritkábban volt szükség szisztémás szteroid adására.
 - ✦ Kevesebb rohamoldóra volt szükség SMART-kezelés esetén.
 - ✦ A vizsgált klinikai paraméterek és légzésfunkciós értékek kedvezőbben változtak SMART kezeléskor.
 - ✦ A serdülők körében a SMART-kezelés biztonságos volt, nem várt események nem voltak gyakoribbak, mint az egyéb kezelések alkalmával.
 - ✦ A SMART-kezeléssel alacsonyabb dózisu ICS adásával lehetett megfelelő asztmakontrollt elérni.
- A randomizált vizsgálatok utólagos elemzése, az azokban nagy számban részt vevő serdülők vizsgálati eredményei igazolták, hogy a budesonid és formoterol kombinációjával végzett MART-kezelés serdülőknél is igen hatékonyan, ugyanakkor biztonságosan alkalmazható. A korábbi aggodalmakat, miszerint a rohamoldóként alkalmazott ICS/ LABA feleslegesen magas szteroidbevitelt jelentene, sikerült eloszlatni. Megfelelő asztmakontroll alacsonyabb ICS-dózisokkal volt elérhető SMART alkalmazásakor. Figyelembe véve azt a tényt is, hogy a serdülőkorban a betegek együttműködési készsége, gyógyszerhasználata valamennyi korosztállyal összehasonlítva lényegesen gyengébb, egy ilyen egyszerű kezelési alternatíva ebben a korosztályban is feltétlen javasolt és számottevő segítséget jelent a beteg megfelelő kontrolljának elérésében.

Irodalom

1. Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. <http://www.gin-asthma.org>.
2. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. Eur Respir J 2003; 22: 787–794.

3. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. BMC Pulm Med 2006; 6: 13.

A teljes irodalomjegyzék a szerkesztőségben és a www.gyogyszeresztovabbkepzes.hu oldalon megtalálható.